Lane Medical Library

Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung des Teerkrebses der Mäuse unter dem Einfluß einer Kombination von Teerpinselung und Röntgenbestrahlung.

SMITH ELY JELLIFFE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Fu-Ching Li
aus Shensi, China.

Göttingen 1928.
Druck der Dieterichschen Universitäts-Buchdruckerei (W. Fr. Kaestner).

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 10. November 1927

Referent: Professor Dr. Martius.

Seinem

lieben Grossvater, Grossonkel, Vater und Onkel

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0144

Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung des Teerkrebses der Mäuse unter dem Einfluß einer Kombination von Teerpinselung und Röntgenbestrahlung.

Einleitung.

Zwei in der Literatur der experimentellen Krebsforschung und Strahlentherapie vorkommende Fragen, mit denen die Forscher der Gegenwart sich beschäftigen, aber doch ihrem Wesen nach bisher noch wenig berührt und nicht endgültig beantwortet sind, regen mich an, durch eigene experimentelle Untersuchungen sie nachzuprüfen und weiter zu forschen. Die erste Frage, die mich zu dieser experimentellen Arbeit veranlaßt, ist die von den verschiedenen Forschern behandelte Frage über die Wirkung der Teersubstanz bei der Carcinombildung. Und die andere ist die in der Literatur der Strahlentherapie noch viel umstrittene Frage über die sog. Reizwirkung der Röntgenstrahlen auf das Wachstum des Carcinoms. Bevor ich über die Ergebnisse meiner Untersuchungen über diese beiden Fragen berichten möchte, sehe ich mich genötigt, zunächst die technische Ausführung der Experimente kurz getrennt zu beschreiben.

I. Experimentelle Untersuchung über die Wirkung der Teersubstanz bei der Carcinombildung der Mäuse.

Die künstliche Erzeugung von Carcinom durch chronische Teerapplikation an Versuchstieren (Mäuse, Ratten, Kaninchen u. a.) ist uns eine schon längst bekannte Tatsache. Der ursprüngliche Gedanke, welcher zu diesem erfolgreichen Resultat führt, geht aus von den englischen Ärzten, welche die Beobachtung an den Schornsteinfegern in England machten, daß die letzteren durch die ständige Beschäftigung mit Ruß und teerähnlichen Substanzen carcinomatöse Veränderung am Scrotum bekommen haben. Durch diese Beobachtungen und in Einklang mit der „Reiztheorie“ Virchows gewann man die Annahme, daß Teer und teerähnliche Substanzen als Reiz auf die Haut einwirken und dadurch Carcinom entstehe.

Diese Annahme, Reizwirkung der Teersubstanz als ätiologisches Moment des Carcinoms, wurde im Jahre 1914 durch die experimentelle Untersuchung von den japanischen Forschern Yamagiva und Ischikava an Kaninchen als Tatsache bewiesen (Virchow Arch. für Patholg. Anatomie 233, S. 235). Es ist ihnen gelungen, Carcinome auf künstlichem Wege bei Versuchstieren willkürlich zu erzeugen. Durch diese Anregung und neue Bahneröffnung Yamagivas begannen viele Autoren denselben Versuch wiederholt auszuführen. Aber es gelang ihnen nicht jedesmal. Tsutsui machte seinen Versuch an weißen Mäusen mit Teerpinselung und bekam Carcinom nach mehreren Monaten. Yamagiva und Ischikava haben ihr Experiment an Kaninchenohr durch Teerpinselung vorgenommen. Etwa nach mehreren Monaten bekamen unter 178 Kaninchen 16 Fälle Carcinom. Gleiche Experimente machte auch H. T. Deelmann in Amsterdam an Mäusen durch Teerpinselung. Es gelang ihm fast jedesmal (H. T. Deelmann, Über experimentelle maligne Geschwülste durch Teerwirkung bei Mäusen. Ztschr. f. Krebsf. Bd. 18 S. 261—284). Dagegen die Untersuchungen von Merthens, der auch Versuche mit Teer an weißen Mäusen machte, waren meist ohne Erfolg. Es ist ihm gelungen, nur mit Gasteer einmal Carcinom zu erzeugen. (Dr. V. E. Merthens, Beobachtung an Teertieren. Zeitschrift f. Krebsf. Bd. 20. 1923 S. 217—235).

Ich habe mein Experiment auch mit der Teerpinselung an Mäusen ausgeführt. Die Mäuse stammen aus der Umgebung von Göttingen und wurden im Keller der Göttinger Frauenklinik im Holzkäfig untergebracht. Zum Verkriechen der Mäuse habe ich Holzwolle in den Käfig eingelegt und als Nahrung jeden Morgen frische Brötchen und Milch gegeben.

Zur Pinselung habe ich zuerst den Teer aus der Göttinger Gasfabrik aus vertikalen Retorten und dann, als ich den von dem Gaswerk zu Karlshafen mir zugeschickten Teer, der nach dem Bericht des betreffenden Gaswerkes von horizontalen Retorten stammt, bekam, stets nur diese Teersorte gebraucht. Der Karlshafener Teer, der etwas dickflüssig war, wurde mit einem mittelstarken Pinsel auf den Rücken der Maus am Schwanzende, wo das Haar kurz vor dem Beginn der Pinselung wegen der Eindickung der Teersubstanz mit dem Haare zur Krustenbildung mit einem Epilatorium (Bariumsulfat) von der Haut etwa in einer Ausdehnung von einer markstückgroßen Fläche künstlich entfernt worden war, durch Hin- und Herreiben dünn aufgetragen. Diese Pinselung wurde dreimal in der Woche ausgeführt und jedesmal der Teer mit gleicher Intensität und gleicher Dicke aufgetragen.

Dieser Teer wurde von der enthaarten Hautstelle schnell resorbiert. Schon am nächsten Morgen sah man keine Spur mehr von Teermasse an der gepinselten Hautstelle. Nur diejenigen Mäuse, welche körperlich schwächer waren und im Laufe der Teerung infolge der Intoxikation kachektisch wurden, trugen noch mehrere Tage hindurch einen Rest von der nicht resorbierten Teersubstanz. Die letztere, die auf der Haut eingedickt ist, bildet ein dünnes, elastisches und schwer von der Haut abziehbares Häutchen. Dieses dünne Häutchen soll nach Merthens die Hautatmung der Maus beeinträchtigen (Dr. E. V. Merthens, Beobachtung an Teertieren Zschr. f. Krebsf. Bd. 20. 1923 S. 217—235). Diese Beeinträchtigung der Hautatmung könnte meiner Ansicht nach gelegentlich eine Ursache der Kachexie der Maus werden. Solche Mäuse gingen meist schon frühzeitig, ehe Warzen- und Carcinombildung zu Tage trat, zugrunde. Dagegen die anderen körperlich starken Mäuse zeigten eine größere Widerstandskraft gegen die Teerwirkung und gingen erst durchschnittlich nach acht bis neun Monaten ein.

Als Versuchstiere habe ich zu der Untersuchung zunächst 20 Mäuse ausgesucht und alle am 25. Mai 1925 unter gleichen Lebensbedingungen und gleich nach der oben eingegebenen Vorschrift mit Göttinger, und dann eine weitere Gruppe bestehend aus 30 Mäusen mit dem Karlshafener Teer gepinselt. Nach achtmonatlicher Teerung ist es mir gelungen, bei der Gruppe 1 mit Göttinger Teer gepinselter Mäuse einen Fall mit Carcinom-, fünf Fälle mit Warzen- und zwei Fälle mit Ulcusbildung zu erzeugen. Unter den Mäusen der zweiten Gruppe, die mit Karlshafener Teer gepinselt worden waren, beobachtete ich vier Fälle mit Carcinom, zehn Fälle mit Warzen- und einige mit Ulcusbildung. Die übrigen Mäuse sind inzwischen zugrunde gegangen, teils infolge der Intoxikation und teils infolge von Sepsis. Eine kurze Übersicht aller geteerten Mäuse gibt umstehende Tabelle I.

Um über die oben angegebenen Veränderungen der geteerten Mäusehaut, soweit man zunächst makroskopisch sehen kann, ein klares Verständnis zu gewinnen, ist es uns zunächst wichtig, die einzelnen Erscheinungen dieser Veränderungen vom Beginn der Teerung bis zum Tode der Tiere genau zu verfolgen.

Am Anfang der Teerung begann die Änderung des Haarkleides an den geteerten Hautstellen. Die Haare an der gepinselten Stelle, die ich kurz vor der Pinselung künstlich von der Haut entfernt hatte, wuchsen bei den meisten Mäusen streifenförmig wieder nach. Zwischen den einzelnen Streifen der nachgewachsenen Haare blieben haarlose Stellen zurück. Diese nachgewachsenen Haare gingen

Tabelle I (Kontrolltiere).

Gruppe 1.

No. der Mäuse	Teer	Beginn der Teerung	Auftreten von Warzen und Ulcus		Carcinom		Tod der Mäuse	
			Zeit	Dauer				
I 4	Göttingen	25. 5. 1925	Warzen 21. 8. 25	88 Tage	—	—	8. 12. 25	
I 5	„	„	Ulcus 5. 9. 25	104 Tage	—	—	21. 11. 25	
I 8	„	„	—	—	—	—	—	
I 10	„	„	Warzen 19. 9. 25	117 Tage	—	—	—	g
I 12	„	„	Warzen 21. 9. 25	119 Tage	—	—	18. 1. 26	
I 13	„	„	Ulcus 20. 8. 25	87 Tage	—	Karzinoid (entstanden aus einem entzündlichen Ulcus)	12. 12. 25	g
I 14	„	„	W. + U. 29. 9. 25	127 Tage	—	—	—	
I 17	„	„	U. + W. 2. 10. 25	129 Tage	+	Echtes Carcinom entstanden aus einem entzündl. Ulcus)	12. 12. 25	g
I 18	„	„	Warzen 26. 9. 25	123 Tage	—	—	17. 10. 25	
I 20	„	„	Warzen 20. 9. 25	118 Tage	—	—	3. 1. 26	

bei fortgesetzter Teerapplikation zurück und wuchsen nach mehreren Tagen wieder nach, um schließlich für immer zu verschwinden. Im zweiten Monat der Teerpinselung blieb in der Regel die gepinselte Hautstelle auch bei langer Pause der Teerapplikation dauernd haarlos. Die Haare sind wohl zu dieser Zeit vollständig zerstört. V. E. Merthens hat bei seinen Experimenten das Verhalten des Haarkleides der Versuchstiere besonders studiert. Er beobachtete nicht nur Haarausfall an der Teerstelle, sondern beschrieb auch Haarverlust an entfernten Körperteilen. Merthens glaubte nicht nur die örtliche Wirkung des Teeres als Ursache des Haarverlustes annehmen zu sollen, sondern meinte, daß im Körper des Tieres irgendwo eine Hemmung aus- oder eine Schädlichkeit eingeschaltet wird, deren Folge eben der Haarausfall ist. Ich habe bei meinen Mäusen nur einmal Haarverlust außerhalb des Teerfeldes gesehen und zwar bei der Maus 5 der Gruppe 2 an den Ansatzstellen der beiden Ohrmuscheln und am Nacken.

Außer der Veränderung des Haarkleides ist an der geteerten

Tabelle I (Kontrolltiere).

Gruppe 2.

Teer	Beginn der Teerung	Auftreten von Warzen und Ulcus		Carcinom		Tod der Mäuse	—
		Zeit	Dauer				
Karlshafen	25. 5. 1925	U. + W. 18. 8. 25	85 Tage	—	—	2. 10. 25	—
„	„	Warzen 29. 8. 25	96 Tage	—	Starke Hyperkeratose u. Hyperplasie des Epithels	27. 11. 25	getötet
„	„	Warzen 4. 9. 25	103 Tage	—	—	25. 12. 25	—
„	„	Warzen 21. 9. 25	119 Tage	+	Carcinom (entstanden aus Karcinoid	5. 12. 25	getötet
„	„	Warzen 21. 8. 35	88 Tage	—	—	11. 1. 26	getötet
„	„	Warzen 26. 8. 25	93 Tage	+	Carcinom (entstanden aus Karcinoid)	5. 12. 25	getötet
„	„	Warzen 21. 8. 25	88 Tage	—	Karcinoid (entstanden aus einem Ulcus einer z.g. [1]) Warze	5. 12. 25	getötet
„	„	K.		—	—	7. 10. 25	—
„	„	Warzen 6. 8. 25	72 Tage	—	—	3. 1. 26	—
„	„	Warzen 17. 8. 25	84 Tage	+	Carcinom	5. 12. 25	getötet
„	„	K. 1. 9. 25	100 Tage	—	Karcinoid; kein echtes Carcinom	5. 12. 25	getötet
„	„	Warzen 6. 8. 25	73 Tage	+	Carcinom	5. 12. 25	getötet
„	„	Warzen 13. 8. 25	80 Tage	—	—	17. 10. 25	—
„	„	W. + U. 21. 8. 25	88 Tage	—	—	3. 9. 25	—
„	„	Warzen 11. 9. 25	111 Tage	—	—	—	—
„	„	Ulcus	—	—	—	—	—
„	„	Warzen	—	—	—	15. 12. 25	getötet

Haut noch eine weitere Veränderung, welche gewöhnlich schon am fünften bis sechsten Tag der Teerapplikation neben der Veränderung des Haarkleides zutage tritt, zu beobachten, nämlich die akute Hautentzündung.

Die normale Mäusehaut, die sonst ganz glatt und leicht rosarot ist, wird infolge der Teerwirkung hochrot. Auch der Feuchtig-

1) Z.g. = zurückgegangene Warze.

keitsgrad der Haut nimmt zu. Die Tätigkeit der Hautdrüsen steigert sich, und diese sondern eine dünne gelbliche Flüssigkeit ab, welche die gerötete Hautstelle mit einem dünnen schmierigen nnd gelblichen Belag überzieht. Dieser Belag kann unter Umständen zu dicken Krusten werden, wenn die Entzündung für längere Zeit besteht. Auch die Entzündung und Krustenbildung infolge der Teerwirkung, an die die Mäuse zunächst nicht gewöhnt sind, veranlaßt die Tiere zu heftigem Kratzen und Nagen an den entzündeten Stellen, und es kommt so zu Verletzungen und weit ausgedehnten Ulzerationen. Aber dieser Zustand dauert nicht sehr lange und geht gewöhnlich leicht wieder zurück, wenn die Teerapplikation für einige Zeit ausgesetzt wird. Die Ulceration kann auch allmählich abheilen, wenn es sich nicht um weitausgedehnte Defekte handelt. Nach Abheilung der akuten Entzündung kehrt die Haut mehr oder weniger wieder in ihren gewöhnlichen Zustand zurück, wird wieder glatt und leicht rosarot. Aber das Haarwachstum bleibt für immer aus.

Die entzündlichen Erscheinungen treten nicht bei allen Versuchstieren gleichmäßig auf, bei manchen heftiger und häufiger, bei manchen leichter und seltener und bei manchen überhaupt nicht. Die Ursache hierfür ist einerseits in der individuellen Empfindlichkeit der Mäuse gegenüber der Teerwirkung und andererseits in der Beschaffenheit der Teersubstanz zu suchen. Der Göttinger Teer wirkt, wie wir später noch sehen werden, mehr entzündungserregend als der Karlshafener Teer.

Dem Wesen nach ist die Entzündunng bei der Teerapplikation als eine durch den Teer bedingte chemisch-physikalische Abänderung der Zellen der Epidermis anzusehen. Diese formale Veränderung muß aber nicht nur auf die Veränderung im Epithel, sondern auch im subepithelialen Bindegewebe beruhen. Das gefäßführende subepitheliale Bindegewebe ist der Schauplatz, auf dem sich die entzündlichen Prozesse der äußeren Haut zuerst abspielen (A. Döderlein).

Nach Abklingen der akuten Entzündung kehrt die Mäusehaut, wie bereits erwähnt, wieder in ihren normalen Zustand zurück, macht aber bald eine neue Veränderung bei fortgesetzter Teerapplikation durch. Sie wird trocken und derb. Die feinen gelben Beläge kommen nur selten wieder, der aufgepinselte Teer haftet nicht mehr so fest wie anfangs. Es heben sich an der Teerstelle von der derben Haut kleieartige, weißgelbliche Schüppchen ab, welche anfangs nur schwach und unauffällig sind, später aber stärker werden und an Umfang und Ausdehnung zunehmen. Dieses Stadium, in dem die geteerte Haut Derbheit und Schuppenbildung

zeigt, wird als Stadium der Desquamation bezeichnet und tritt etwa im zweiten Monate der Teerpinselung auf.

Die geteerte Hautstelle wird nun fast unmerklich von Woche zu Woche derber. Gegen Ende des zweiten Versuchsmonats entwickelt sich ein neues Stadium, nämlich das Stadium der Pachydermie. Dieses ist fast bei allen Mäusen zu beobachten, die bis zum zweiten Monat unter Versuch stehen. Es ist nur schwer von außen makroskopisch zu erkennen, wegen seiner Feinheit und seinen nicht abzugrenzenden fließenden Übergängen. Makroskopisch sieht die Haut außer einer mehr oder weniger feinen Derbheit und Rauhigkeit ziemlich unverändert aus. Dieser scheinbar unveränderte Zustand der Haut ist aber gerade der wichtige Zeitpunkt für den Anfang der später noch zu beschreibenden Neubildungen der Haut (A. Döderlein 1926, der Teerkrebs der weißen Maus, experimentelle Studie. Zschr. f. Krebsf. Bd. 23, 1926 S. 974).

Etwa in der Mitte und gegen Ende des dritten Monats fortgesetzter Teerpinselung sah ich zunächst bei einigen Mäusen (Maus I 4, II 17, II 22) auf der Teerstelle der Rückenhaut stecknadelkopfgroße kuppelförmige Erhabenheiten auftreten. Auch die anderen Mäuse bekamen im Laufe der letzten Woche des dritten Versuchsmonats solche auf der geteerten Hautstelle, zunächst vereinzelt und dann multipel. Die Erhabenheiten haben am Anfang eine flache halbkugelförmige Oberfläche, deren Farbtöne sich von der umgebenden Haut nicht wesentlich unterscheiden, manche sehen noch blasser aus. Sie haben ein rasches und autonomes Wachstum. Schon nach ein bis zwei Wochen erreichen sie bei fortgesetzter Teerpinselung die Größe einer kleinen Erbse und wachsen in die Höhe. Ihre Oberfläche wird höckerig und bekommt einen mehr oder weniger rotbraunen Farbton. Manche von solchen Gebilden sitzen auf einer breiten Basis und manche auf einem schmalen Stiel. Sie werden nach ihrem makroskopischen Aussehen als Warzen, oder ihrem histologischen Bau nach (Abbildung 12) als Papillome bezeichnet.

Trotz des rapiden Wachstums der Warzen ist es jedoch nicht ohne Grenze. Die größte Warze meiner Mäuse hat nach etwa 100tägiger Teerpinselung die Größe einer Erbse erreicht. Darüber hinaus habe ich nicht mehr beobachten können. Manche Warzen begannen, nachdem sie die äußerste Grenze ihres Wachstums erreicht hatten, sich wieder zu verkleinern, ja sogar zu verschwinden. An der Stelle, wo sie gesessen haben, können wieder bei fortgesetzter Teerpinselung Warzen aus dem Proliferationszentrum der ehemaligen Warze nachwachsen. Einen solchen Fall beobachtete

ich z. B. bei Maus II, 22. Ähnliche Fälle beschrieb auch A. Döderlein bei seinen Versuchstieren (A. Döderlein 1926, der Teerkrebs der weißen Maus; experimentelle Studie. Zschr. f. Krebsf. Bd. 23, 1926). Auch an der Stelle der zurückgebildeten Warzen kann später ein Ulcus und daraus Carcinoid (Maus II, 13) oder Carcinom entstehen.

Abbildung 1.
Die Entstehung des Carcinoms aus einem Ulcus an der Abfallstelle einer Warze.

Wie das Epithel durch die Teerwirkung in Form einer Warze in die Höhe wachsen kann, so ist es hier interessant zu erwähnen, daß es, wenn auch nicht so häufig, auch nach unten ins Corium wachsen kann. Zunächst, wenn dieses Gewächs noch klein ist, ist es makroskopisch noch nicht deutlich wahrzunehmen. Es wird nur dann wahrgenommen, wenn es größer wird, und sich die Haut mehr oder weniger geschwulstartig nach außen verschiebt und eine Asymmetrie der Rückenhaut der Mäuse bedingt. Bei der Palpation fühlt man es als ein derbes, kirschkerngroßes und wenig verschiebliches Knötchen in der Haut. Nach außen hin zeigt die Haut außer einer gewissen Hornverdickung keine Papillombildung im obigen Sinne (Maus II, 15 und II, 19).

Dieses in der Haut sitzende Knötchen zeigt trotz seines rapiden Tiefenwachstums wie die nach außen in die Höhe wachsenden Papillome einen durchaus gutartigen Charakter. Es verdrängt nur seine Nachbargewebe und drückt auf sie, aber wächst nicht in sie hinein und zerstört sie nicht. Aber trotzdem könnte es eines Tages plötzlich oder allmählich bösartig werden, indem seine Zellen sich aus ihrem Verbande loslösen und infiltrierend ins Corium wachsen. Ja sogar, es ist, wie H. T. Deelmann bei seinen Versuchstieren beobachtet hat, möglich, daß es auch zu Carcinom

wird. Einen solchen Fall habe ich bei meinen Mäusen nicht beobachten können.

Abbildung 2.
Die Entstehung des Carcinoms aus einer nach unten ins Corium wachsenden Warze.

Es ist mir auch sehr interessant, hier berichten zu können, daß die Warzenbildung, die ich bisher nur an der geteerten Hautstelle beobachtet habe, auch außerhalb der Teerstelle, an den übrigen ungeteerten Körperteilen auftreten kann. Solche Warzen-

Abbildung 3.
Maus II, 25. Warzen am Teerfeld und außerhalb des Teerfeldes.

bildung sah ich einmal bei Maus I, 17 am Nacken, einmal bei Maus II, 6 hinter dem rechten Ohr und einmal bei Maus II, 25 an der linken Seite des Rückens, unweit von der Teerstelle. Die

Warzenbildung der Maus I, 17 am Nacken hatte einen merkwürdigen Verlauf. Da sie im Anfangsstadium noch klein und zwischen den Haaren am Nacken verborgen war, wurde sie von mir übersehen. Als ich sie entdeckte, war sie schon gerstenkorngroß und schimmerte durch die Haare wie eine rotbraune Perle. Nach etwa einer Woche, als sie in ihrer Größe noch etwas zugenommen hatte, war sie von ihrer Basis losgetrennt und abgefallen. An dieser Abfallstelle der Haut blieb zunächst eine kleine dunkelbraune Narbe zurück, woraus sich nach drei Tagen ein kleines Ulcus entwickelte. Dieses Ulcus nahm immer nach der Peripherie hin an Umfang zu und erreichte bis Anfang des sechsten Versuchsmonats etwa die Größe eines Fünfpfennigstückes mit einer wallartigen Umrandung. Sein Grund war etwas höckerig und trocken.

Das Ulcus entwickelt sich aber nicht immer an der Stelle, wo die Warze sich abgelöst hat, sondern kann auch spontan an der Stelle entstehen, wo vorher ein entzündlicher Defekt war. Ein solches Ulcus sah ich bei Maus I. 13 (Abb. 4).

Abbildung 4.
Ulcus, welches aus einem entzündlichen Defekt entstand. (Maus I, 13).

Solche Ulcera, die sowohl aus einer Warze, wie auch spontan an einem entzündlichen Defekt entstanden sind, heilen nicht ab, sondern nehmen stets an Größe zu und verdicken sich am Rand zu einem wallartigen Gebilde, welches durch einige Vertiefungen und Ausbuchtungen unterbrochen ist.

Solche Ulcera werden von den verschiedenen Autoren wegen ihrer großen Tendenz zu Carcinom auch als „Ulcus carcinomatosus“ bezeichnet. Carcinom, welches aus solchen Ulcera entstanden ist, habe ich bei Maus I, 17 festgestellt.

Über das Carcinom, welches im Laufe der Teerpinselung aus einer Warze oder aus einem Ulcus oder aus einem in der Haut liegenden und von der Epithelzellage zersprengten Epithelherde entstanden ist, kann ich hier allein makroskopisch nicht viel sagen. Es scheint mir nur so viel aus allen meinen Beobachtungen hervorzugehen, daß wir auf der Suche nach den ersten Anfängen der Carcinomentwicklung schon auf solche Frühstadien der Hautveränderung wie das der Entzündung und der Pachydermie zurückgreifen müssen, in denen nach außen hin noch keine Zeichen der

Abbildung 5.
Maus II, 4. Kein echtes Carcinom; nur Hyperkeratose und Hyperplasie des Epithels.

Malignität bestehen. Ein Umstand erschwert noch besonders das Studium der Krebsgenese im Experiment, nämlich daß man auch in späteren Stadien den entstandenen Gebilden keineswegs äußerlich ansehen kann, ob sich schon Carcinom entwickelt hat oder nicht. Das autonome Wachstum allein ist kein sicheres Kennzeichen. Das Carcinom kann auch durch Hornproduktion, wie bei Maus II, 4, zuweilen vorgetäuscht werden. Die Feststellung, ob man schon Carcinom vor sich hat oder nicht, läßt sich makroskopisch nur in seltenen, ausgeprägten Fällen machen, wie z. B. in den Fällen, wo Warzen von der Haut abgelöst und an ihrer Stelle ein Ulcus sichtbar wird, meist mit einem typischen erhabenen Wall, der rasch an Ausdehnung zunimmt. Dann kann schon makroskopisch mit großer Wahrscheinlichkeit auf Carcinom geschlossen werden.

Um aber eine sichere Diagnose des Carcinoms stellen zu können, bleibt uns nichts anderes übrig, als die histologische Untersuchung vorzunehmen. Auch die übrigen Veränderungen an den geteerten

Mäusen lassen sich besser verfolgen und veranschaulichen durch die histologische Untersuchung als durch die makroskopische Betrachtung von außen. Ich sehe mich deshalb genötigt, nachdem ich oben die Untersuchung makroskopischer Veränderungen an meinen Mäusen beendet habe, auch nunmehr von den histologischen

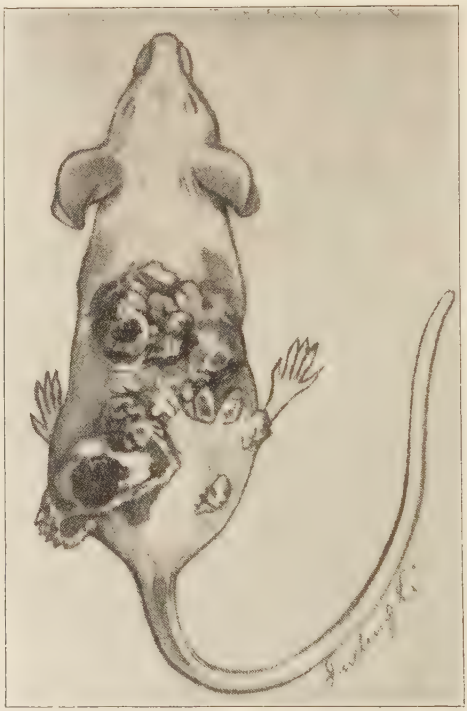

Abbildung 6. Maus II, 8. Carcinom.

Untersuchungen zu sprechen. Es scheint mir jedoch zweckmäßiger, bevor ich zu den histologischen Untersuchungen der pathologischen Veränderungen übergehe, zunächst mich kurz mit dem histologischen Bau der normalen Mäusehaut zu beschäftigen.

Das erste Präparat stammt von einer ungeteerten Maus und zeigt uns eine Übersicht über das histologische Bild der normalen Mäusehaut. Sie besteht zunächst im wesentlichen wie die des Menschen aus einer den Körper bedeckenden Oberhaut, dem Epithel und dem darunter liegenden Unterhautzellgewebe, dem Corium. Das Epithel wird gebildet von 2—6 Reihen von Zellen, deren unterste Lage vorwiegend zylindrische Form aufweist, mit dem Bestreben, sich senkrecht zur Unterfläche zu stellen. Die Grenze zwischen der Basalzellschicht und dem Corium ist sehr scharf.

Weiter nach oben folgen Lagen polygonaler Zellen mit rundlichem oder ovalem Kern, zwischen denen man manchmal Interzellularbrücken zu sehen glaubt. Die oberste Deckschicht wird gebildet von flachen abgeplatteten Zellen mit spindligen Kernen und der darüber liegenden Hornschicht. Unter dem Epithel erstreckt sich eine Lage Bindegewebe, das Corium. Dieses ist normalerweise sehr locker gebaut. Zwischen den schmalen Bindegewebszügen mit

Abbildung 7. Carcinom.

schlanken, spindligen Kernen liegen zahlreiche Gewebsspalten. Besonders in den tiefsten Schichten über dem Hautmuskel bildet das Corium zuweilen ein fast netzförmiges, weiträumiges Maschengewebe. Zwischen den Bindegewebszügen und Maschengeweben besonders an den Stellen, wo die Haarbälge mit ihren Anhangsgebilden im Corium liegen, ziehen auch stellenweise zerstreut elastische Faserzüge, welche bei gewöhnlicher Färbung aber schwer zu erkennen sind. Erst bei spez. Färbung werden sie sichtbar. Die Haarbälge sind auf dem Präparat zwischen dem Epithel und dem Unterhautzellgewebe überall deutlich zu sehen. Ihre Wand besteht in der Regel aus ein bis zwei Lagen epithelialer Zellen. In ihrem Lumen beherbergen sie den Haarschaft. An jedem Haarbalg sitzt eine Talgdrüse; sie ist aber auf dem Präparat nur an manchen Stellen zu sehen. In den tiefsten Schichten des Coriums liegen größere Blutgefäße. Gegen die Oberfläche zu sieht man Blut in kleinen Ästchen von Gefäßen vom Bau der Capillaren. Unter dem Corium verläuft parallel zu dem bedeckenden Epithel

ein aus 2—3 Schichten bestehender Zug quergestreifter Muskulatur, der Hautmuskel. Dieser ist manchmal vom Corium durch eine schmale Fettgewebsschicht getrennt. (Abbildung 8).

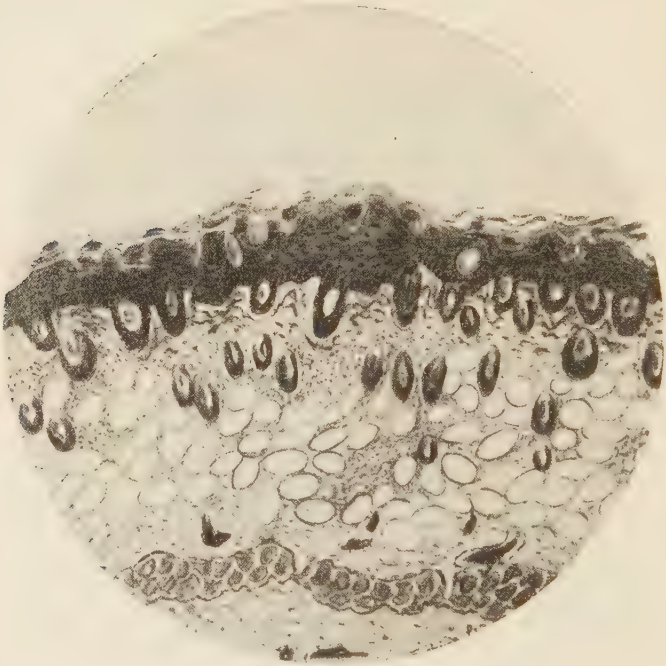

Abbildung 8. Normale Mäusehaut.

Das zweite Präparat stammt von der ein- bis zweiwochenlang geteerten Haut der Maus I, 8 und zeigt im Vergleich zu dem histologischen Bild der normalen nicht geteerten schon eine deutliche Veränderung. Was mir zunächst auffällt, ist die Dickenzunahme der Hornschicht und des Epithels. Von den Haarbälgen und ihren anliegenden Talgdrüsen ist keine Spur zu sehen. Auch das Corium zeigt nach der 14tägigen Teerbehandlung eine deutliche Veränderung. Die Gefäße und Capillaren sind stark erweitert und sehr stark mit Blut gefüllt. Auch das Bindegewebe im Corium hat sich stark vermehrt und verdichtet. In seinen Maschen und zwischen den Capillaren finden sich deutliche Zeichen von Infiltrationen aus kleinen Rundzellen, welche teils herdförmig und teils diffus über das ganze Corium verstreut sind. Alle diese Zeichen deuten ohne weiteres auf eine acute Entzündung hin. (Abbild. 9).

Die histologischen Befunde bei den Mäusen im zweiten und dritten Versuchsmonat sind viel mannigfaltiger und komplizierter geworden als nach der zweiten Versuchswoche.

Das Präparat von der geteerten Haut der Maus I, 10, bei der ich makroskopisch starke Desquamation, Derbheit und kleine kuppelförmige Bildung an der Versuchsstelle beobachtet habe, zeigt bei der histologischen Untersuchung zunächst eine beträchtliche Dickenzunahme und Formveränderung der Epidermis. Ihre Zellen sind vergrößert, aufgelockert und im ganzen heller geworden. Nach außen hin bilden sie an manchen Stellen spitzwinklige Auswüchse, welche verschiedene Größe und Form zeigen. Auch das Corium darunter hat sich mehr oder weniger verändert. Die zelligen Infiltrationen und Hyperaemie, die bei der akuten Entzündung sehr ausgeprägt waren, bilden sich in diesen Stadien zum größten Teil

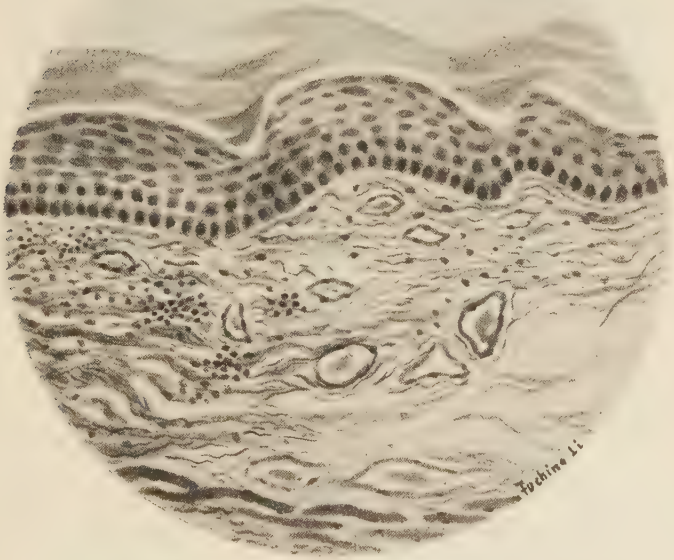

Abbildung 9. Maus I, 8. Akute Hautentzündung.

wieder zurück. Nur an der Stelle der Auswüchse sehe ich noch eine starke Gefäßerweiterung und Vermehrung der Capillaren. Das Bindegewebe im Corium, welches Träger der Blutgefäße und Capillaren ist und ursprünglich ein lockeres und spaltreiches Gerüst war, ist jetzt bei der Pachydermie und Warzenbildung derber und straffer und dringt in die Auswüchse hinein, um dem hyperplastischen Epithel mit seiner mächtigen Vaskularisation als guter Nährboden zu dienen. Die Auswüchse, die meist auf solch einem guten Nährboden gedeihen, vergrößern sich bald zu kleinen Pa-

pillen. Es kommt durch das rapide Wachstum zu mächtiger Falten- und Konglomeratbildung, und schließlich entstehen kompliziert gebaute, blumenkohlartige Papillome. Die Abbildung 10 zeigt uns mehrere Epithelauswüchse und in der Mitte ein beginnendes Papillom. Ein richtiges Papillom in ausgewachsenem Zustand zeigt die Abbildung 11.

Abbildung 10.
Maus I, 10. Beginnende Warzenbildung. (63 mal vergrößert.)

Die Papillome, sowohl in ihrem beginnenden wie auch im ausgewachsenen Zustande, haben trotz ihres rapiden Wachstums und mächtigen Wuchses einen durchaus benignen Charakter. Das Epithel ist überall durch einen scharf gezeichneten Basalzellsaum von dem darunter liegenden Bindegewebe getrennt. Nirgends findet sich eine Andeutung davon, daß das Epithel die Neigung hat, infiltrierend in seine Umgebung einzudringen. Auch das Epithel selber ist in all seinen Schichten völlig regelmäßig gebaut. Die Zellen sind etwa gleich groß und gleich geformt.

Der bei der makroskopischen Betrachtung als Carcinom verdächtige Tumor der Maus II, 4. welche bis zum sechsten Versuchsmonat lebte, gab bei der histologischen Untersuchung noch keinerlei Kennzeichen von einer Atypie des hyperplastischen Epi-

thels, welche für Carcinom sprechen. Er trug trotz seines rapiden Wachstums einen durchaus gutartigen Charakter. Er wuchs mehr verdrängend als infiltrierend. Die Diagnose des Tumors als Carcinom bei den makroskopischen Untersuchungen war also eine Fehldiagnose infolge einer Täuschung. Die Hauptmasse des Tu-

Abbildung 11.
Maus II, 9. Papillom in ausgewachsenem Zustand. (24 mal vergrößert.)

mors bestand aus einer Hyperplasie des Epithels und Überproduktion der Hornsubstanz, welche infolge der Verästelung und Faltenbildung des Epithels mit dem letzteren zu einer kompakten Masse eingepackt war. Man sieht auf dem Bild Hornmassen zwischen den Epithelfalten liegen (Abb. 12).

Der Tumor bei der Maus II, 13, welcher aus dem Ulcus an der Stelle einer zurückgebildeten Warze entstand, zeigte bei der histologischen Untersuchung ein ganz anderes Bild. Das hyperplastische Epithel begann schon am Anfang des fünften Versuchsmonats atypisch zu werden. Die Grenze zwischen dem Epithel und seiner Unterlage, dem Corium. wurde immer undeutlicher. Die Basalzellschicht ist nicht mehr deutlich zu erkennen. Stellenweise sieht man, daß das Bindegewebe des Coriums feine Ausläufer zwischen einzelne Epithelzellen und Epithelzellverbände hineinsendet.

Auch die Zellen des Epithels scheinen im ganzen größer und heller zu werden. Ihre Anordnung wird lockerer, und die Zellen nehmen in ihren Längsachsen alle möglichen Richtungen an. Dieses Epithel zeigt nun auch deutlich eine gesteigerte Proliferationsfähigkeit und eine Neigung, aggressiv zu wachsen, d. h. infiltrierend in seine bindegewebige Unterlage einzudringen. Das infiltrierende Wachstum erfolgt zunächst in das Bindegewebe seiner Unterlage. Von allen Seiten wächst das Epithel, teils in einzelne Stränge aufgelöst, teils in größeren geschlossenen Zellkomplexen in die

Abbildung 12.
Maus II, 4. Starke Hornproduktion mit Hyperplasie des Epithels. (150 mal vergr.).

Tiefe. So bilden sich in wenigen Wochen Geschwülste, die vorwiegend aus vielfach miteinander anastomosierenden Streifen und Bändern, zuweilen stark entarteten, meist an der Oberfläche verhornenden Epithels bestehen, die makroskopisch alle Zeichen der Malignität an sich tragen. (Abbildung 13).

Aber trotz der Atypie des Epithels und seines aggressiven Wachstums ist es keineswegs schon Carcinom. Daß es allerdings ein beginnendes Carcinom sein kann, steht außer Frage. Man kann bei den Teermäusen eine atypisch und infiltrierend wachsende Geschwulst nur dann als Carcinom betrachten, wenn ihre Zellen

noch weit tiefer eindringen, die Hautmuskelschicht zerstören und durchwachsen und eventuell auch an den regionären Drüsen Metastasen machen. Auf dem Präparat von der Maus II, 13 kann ich leider an keiner Stelle eine solche Veränderung an der Hautmuskelschicht nachweisen. Es handelt sich hier nur um ein Gewächs, das nach einem von Borst eingeführten Ausdruck „Carzinoid“ genannt wird, womit er eine epitheliale Geschwulst bezeichnet, welche eine Mittelstellung zwischen den Papillomen und

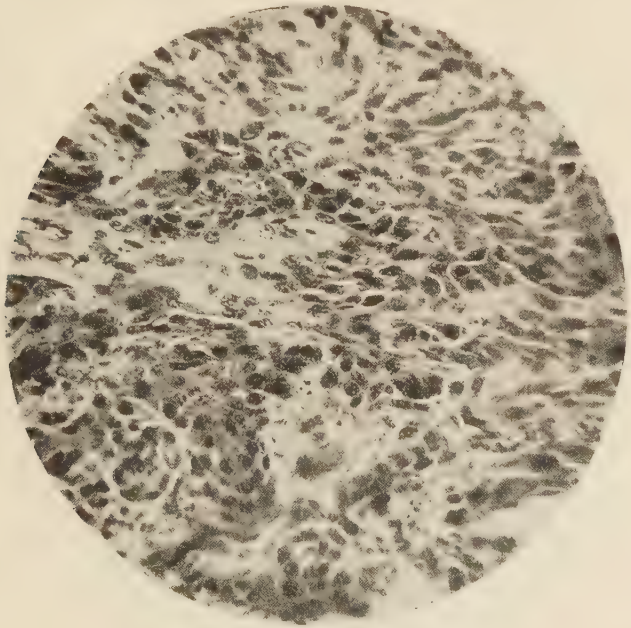

Abbildung 13. Maus II, 13. (150 mal vergrößert).

den echten Carcinomen bei experimentellem Mäusekrebs einnimmt. Daß daraus sich aber nach längerer Zeit (6—7 Monate) ein echtes Carcinom entwickeln kann, habe ich bei meinen Mäusen II, 8 und II, 10 festgestellt. (Abbildung 14).

Bei der mikroskopischen Untersuchung am Präparat der Maus II, 8 ist das Bemerkenswerteste die ausgeprägte Atypie des hyperplastischen Epithels. Es läßt jegliche geordnete Struktur in seinem Aufbau vermissen, besteht vielmehr aus wahllos aneinander gelagerten Epithelzellen, deren Längsachsen nach allen Richtungen hindeuten. Vor allem aber variieren die einzelnen Zellen dieser Art in Form und Größe ihrer Kerne. Rundzellen liegen neben ovalen und neben kurz- und langspindlig geformten. Bei Betrachtung des Epithels allein gewinnt man den Eindruck einer ausgesprochenen malignen Entartung. An einzelnen Stellen sieht man zwischen

den atypisch gewucherten Epithelzellen vereinzelte, verhornte Epithelkomplexe, deren Hornmassen Schichtungen zeigen. Aber trotz der malignen Entartung des Epithels und seines atypischen Wachstums und der zahlreichen. zwischen den Epithelzellkomplexen liegenden Hornperlen, kann man noch nicht von einem Carcinom sprechen, eher von einem Carcinoid (Borst, die Lehre von den Geschwülsten, Wiesbaden 1902, oder Bösartige Geschwülste. Leipzig

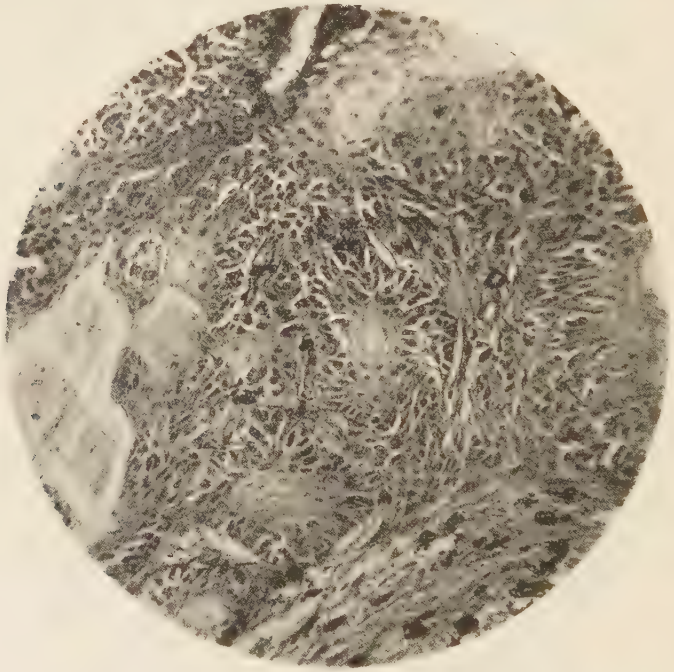

Abbildung 14.

1924). Das typische Zeichen auf dem Präparate, welches für ein Carcinom spricht, ist das Tiefenwachstum der Epithelzellen weit ins Corium hinein, das Durchwachsen und Zerstören der Hautmuskelschicht und ihrer Umgebung. Stellenweise sieht man die Hautmuskeln, die sonst in normalem Zustand eine parallel der Hautoberfläche 2—3 schichtige und gegen das Corium scharf abgegrenzte Muskellage darstellen, von den Carcinomzellen durchsetzt, weit auseinandergedrängt und zerstückt (Abb. 15). Der Krebs wächst in unserem Fall bald in geschlossenen verhornenden Kolben und Zapfen als charakterisiertes Plattenepithelcarcinom, bald besteht er aus völlig enganeinanderliegenden schmalkernigen Zellen (Abb. 14 u. 15). Ähnliche histologische Befunde stellte ich auch bei den anderen carcinomtragenden Mäusen fest.

Aus den bisher berichteten Tatsachen der makro- und mikroskopischen Untersuchung bei den acht Monate lang geteerten Mäusen geht hervor, daß es mir gelungen ist, sowohl mit dem Göttinger, wie auch mit dem Karlshafener Teer an der Mäusehaut epitheliale Geschwülste künstlich zu erzeugen. Diese Arbeit hat aber nicht den Hauptzweck, epitheliale Geschwülste, wie die Papillome und Carcinome an Mäusehaut. zu erzeugen. sondern der Hauptzweck ist vielmehr, daran zu studieren und weiter in das Wesen der Teerwirkung bei der Carcinombildung einzudringen.

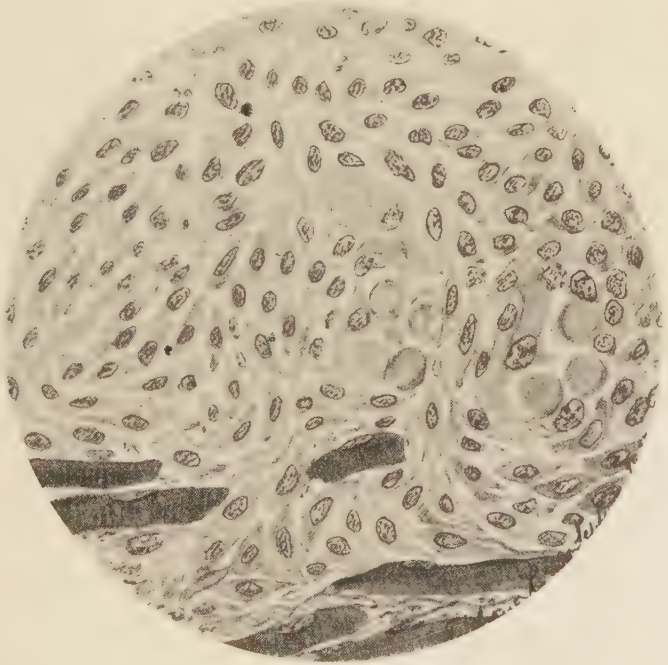

Abbildung 15.
Plattenepithelcarcinom von der Maus II, 6. (400 mal vergrößert).

Über das Wesen der Teerwirkung bei der Carcinombildung sind bereits eine Anzahl von experimentellen Arbeiten veröffentlicht worden, hauptsächlich von Merthens, Bierich, A. Döderlein, Teutschländer, Bauer u. a. Aber es wird doch immer noch nicht endgültig geklärt, einerseits, weil wir über die Eigenschaft und Zusammensetzung des Teers trotz der eingehenden Untersuchung von den Chemikern nichts Genaues wissen, und andererseits, weil uns doch die Genese des Krebses überhaupt noch rätselhaft ist (siehe Arbeit von E. Opitz, die biologische Grundlage der Strahlentherapie des Carcinoms. Lehrbuch der Strahlentherapie Bd. 1, S. 876);

deshalb basieren die Ansichten der verschiedenen Forscher hierüber meist nur auf Hypothese und Annahme. Um viel Schreiberei und Wiederholung zu vermeiden, gestatte ich mir, hier nur das, was ich zunächst an meinen Versuchstieren über die Wirkung des Göttinger und Karlshafener Teers und ihrer Wirkungsunterschiede studiert habe, kurz zu berichten. Bevor ich aber darauf eingehe, möchte ich doch zunächst einiges über die Herkunft unserer Teersorten kurz angeben.

Zu meinen Versuchen, wie ich oben schon erwähnt habe, sind bei der Pinselung an Mäusen zwei Sorten von Teersubstanz angewandt worden, nämlich der Göttinger und der Karlshafener Teer. Der Karlshafener Teer ist ein Hochofenteer und stammt aus einem Gaswerk aus den Rückständen der horizontalen Retorten. Er enthält verschiedene hochsiedende Produkte von nicht näher bekannter Zusammensetzung. Der Göttinger Teer stammt aus dem hiesigen Gaswerk, aus den Rückständen der vertikalen Retorten und soll nach dem Bericht des betreffenden Gaswerkes auch hochsiedende Bestandteile enthalten. Über seine Zusammensetzung ist uns nichts Näheres bekannt. Diese beiden Teersorten wurden nach der oben bei der Abhandlung der Teerpinselung angegebenen Vorschrift, auf die Mäusehaut gebracht. Sie üben alle auf die Mäuse, bei genügend langer Pinselung, sowohl eine lokale wie auch eine allgemeine Wirkung aus.

Was zunächst die lokale Wirkung der beiden Teersubstanzen an Mäusen anbelangt, ist hier an erster Stelle neben der Abänderung des Haarkleides die akute Hautentzündung der geteerten Hautstelle als eine wichtige Reaktionserscheinung zu erwähnen. Diese entzündliche Reaktionserscheinung der geteerten Hautstelle habe ich, mit einigen Ausnahmen, bei fast allen Mäusen beobachtet. Sie tritt aber durchaus nicht gleichzeitig auf. Besonders bei den Mäusen der ersten Gruppe, welche mit dem Göttinger Teer gepinselt worden sind, tritt sie viel intensiver und frühzeitiger auf als bei den mit Karlshafener Teer gepinselten Mäusen der zweiten Gruppe. Von den 20 Mäusen der Mausgruppe 1 sind schon frühzeitig im zweiten Versuchsmonat 7 Mäuse an Entzündung zugrunde gegangen, dagegen 8 von den 30 Mäusen der Gruppe 2 erst wesentlich später. Sie trugen meist keine so ausgedehnte entzündliche Ulceration vor ihrem Tode wie die frühzeitig eingegangenen Mäuse der ersten Gruppe. Das sind alles Zeichen dafür, daß der aus vertikalen Retorten stammende Göttinger Teer eine mehr entzündungserregende Wirkung hat als der aus den horizontalen Retorten stammende Karlshafener Teer.

Außerdem ist es mir aufgefallen, daß die resorptive Wirkung des Göttinger Teers im Vergleich zu der des Karlshafener Teers etwas später zum Ausdruck kam. Diesen Wirkungsunterschied sieht man deutlich an der Warzenbildung, welche durchschnittlich schon im dritten Versuchsmonate bei den mit Karlshafener Teer gepinselten Mäusen auftritt, dagegen bei den mit Göttinger Teer gepinselten erst am Beginn oder in der Mitte des vierten Versuchsmonats. Auch die Teermasse des Göttinger Teers wurde von der geteerten Hautstelle langsamer resorbiert als die des Karlshafener Teers.

Woran nun diese letzte Erscheinung liegt, ist mir unklar geblieben. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen. daß die Verspätung der Warzenbildung auf einen mangelhaften Gehalt an wirksamen Substanzen des Göttinger Teers beruht. Aber wir wissen nicht recht, ob in der Tat der Göttinger Teer weniger wirksame Substanzen oder solche in geringerer Konzentration enthält als der Karlshafener Teer, weil wir bisher noch nicht imstande waren, die wirksamen Substanzen im Teer nachzuweisen, zu isolieren und ihre Menge zu bestimmen. Ob es überhaupt solch eine wirksame Substanz im Sinne eines Spezifikums für die Krebsbildung im Teergemisch gibt, ist noch fraglich. Diejenigen Substanzen, welche im Teer schon nachgewiesen worden sind und darin in sehr variabler Menge und Konzentration vorkommen, können nach den Ansichten verschiedener Autoren eine canzerogene Wirkung annehmen. . . . Ich denke hier aber eher an eine bestehende Differenz des Löslichkeitsgrades und der Fähigkeit des Eindringens der Teersubstanzen in die Epithelzellen, zwischen den beiden Teersorten, welche vielleicht die Ursache dieser Erscheinung sein könnte. Die Verlangsamung der Absorption der Teermasse des Göttinger Teers an der geteerten Hautstelle der Mäuse der ersten Gruppe spricht sehr für meine Annahme. Weil die Teermasse des Göttinger Teers von der Haut langsamer und jedesmal vielleicht auch in einer geringeren Konzentration resorbiert wird, deshalb tritt die resorptive Wirkung auch dementsprechend langsamer ein. Es ist kein Wunder mehr, wenn die geteerte Hautstelle der Mäuse, die längere Zeit mit Teerkruste belastet ist, auch mehr entzündlich verändert wird. Die Entzündung ist hier lediglich eine reine, von der Teermasse verursachte lokale Reaktionserscheinung der geteerten Mäusehaut. Ob die Warzen- und Carcinombildung auf der geteerten Hautstelle auf einer rein lokalen oder einer allgemeinen Wirkung des Teeres beruht, wird verschieden beantwortet. Meiner Ansicht nach liegt beides vor, sowohl die lokale, wie auch die allgemeine

Teerwirkung. Durch das Zusammentreffen dieser beiden Wirkungen läßt sich die Warzen- und Carcinombildung an der Teerstelle erklären. Und zwar wird die Warzen- und Carcinombildung durch die verdoppelte Teerwirkung an der Teerstelle wesentlich mehr beschleunigt als die an den übrigen Körperregionen, welche nur durch die allgemeine Teerwirkung hervorgerufen wird. Auch die Warzenbildung tritt viel häufiger an der Teerstelle auf als an den übrigen Körperregionen außerhalb des Teerfeldes. Zu dem frühzeitigen und häufigen Auftreten der Warzen- und Carcinombildung an der Teerstelle kommt vielleicht auch noch die mechanische Wirkung beim Pinseln in Betracht.

Das Auftreten der Warzen- und Carcinombildung außerhalb des Teerfeldes ist bei dem Karlshafener Teer ausgeprägter als bei dem Göttinger Teer und kommt im Vergleich zu der lokalen Wirkung wesentlich später zum Ausdruck.

Um die allgemeine Teerwirkung weiter beobachten zu können, habe ich weitere Versuche mit Teerpinselung an Ratten gemacht. Nach mehrmonatlicher Teerpinselung auf der Rückenhaut trat keinerlei Veränderung an der Versuchsstelle auf, dagegen an der Innenseite der Ohrmuschel entwickelten sich große Papillome, nicht nur bei einer, sondern bei mehreren Ratten.

Fassen wir unsere Betrachtung über die verschiedene Wirkung des Göttinger und des Karlshafener Teers zusammen, so konnten wir feststellen. daß die Warzen- und Carcinombildung bei den Mäusen der Gruppe 2 häufiger und eher auftritt als bei den Mäusen der Gruppe 1. Das ist ein Kennzeichen dafür, daß der aus horizontalen Retorten stammende Karlshafener Teer mehr canzerogen wirkt als der aus den vertikalen Retorten stammende Göttinger Teer. Die Ursuche dieses Wirkungsunterschiedes ist wohl in der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der Bestandteile und in der Differenz ihres Löslichkeitsgrades und der Absorption dieser beiden Teersorten zu suchen.

Übrigens ist noch eine Tatsache, welche allerdings mit der Teerwirkung nichts zu tun, aber doch für die Genese des Carcinoms von großer Bedeutung ist, bei meinen Versuchstieren festzustellen:

Bei den länger als 8 Monate geteerten Mäusen beider Gruppen machte ich die interessante Beobachtung, daß manche Mäuse, die sonst körperlich kräftig waren und auch unter gleichen Bedingungen wie die anderen Mäuse lebten und geteert worden sind, nicht wie diese regelmäßig nach drei Monaten ihre Warzen bekamen, sondern warzen- und carcinomfrei bis zu ihrem Tode blieben.

Über die Ursache dieser Erscheinung habe ich, wie auch die anderen Autoren (E. Opitz, Teutschländer u. a.) an die verschiedene Disposition der Mäuse gedacht. Die Tiere solcher Art sind zur Carcinomerkrankung nicht disponiert, deshalb sind sie trotz des dauernden Teereinflusses nicht an Carcinom erkrankt. Auch nicht nur die einzelnen Individuen sind zur Krebserkrankung verschieden disponiert, ja sogar die einzelnen Zellen der Epithelien der zur Krebserkrankung disponierten Mäuse zeigen innerhalb verschiedener Körperregionen große Differenzen. Es war mir zuerst unverständlich, warum die Papillome, die meine Ratten durch mehrmonatliche Teerung bekommen hatten, immer an den Ohrmuscheln sich lokalisierten. Es bleibt mir nichts anderes übrig, als auch diese Erscheinung mit einer „lokalen Disposition" zu erklären.

Die Disposition spielt ohne Zweifel bei der Krebsgenese eine bedeutende Rolle, aber nicht sie allein. Außer ihr sind auch andere, uns bisher bekannte Umstände, für die Krebsgenese wichtig, nämlich: die äußeren Einflüsse von physikalisch-chemischer Natur, die Exposition, d. h. die Notwendigkeit einer gewissen Dauer und Intensität der äußeren Einflüsse und endlich auch das Alter. Nur durch das harmonische Zusammenwirken dieser verschiedenen Umstände ist eine Entstehung von Carcinom möglich.

Obwohl die genannten Umstände für die Entstehung des Carcinoms unfehlbare Bedingungen sind, ist aber doch das Wesen der Krebsgenese dadurch noch keineswegs geklärt.

Es war mir vorher ganz unverständlich, warum der Teer und andere ähnliche Substanzen, die durch Zufall als canzerogene Agentien entdeckt worden sind, auf Mäusehaut Carcinom erzeugen. Wie läßt sich das Wesen dabei erklären?

Über diese Frage sind bereits eine Anzahl von Arbeiten veröffentlicht worden. Da der Standpunkt der Autoren über den Angriffspunkt der Teerwirkung im Organismus verschieden ist, gehen daher auch ihre Ansichten über die Entstehung des Carcinoms auseinander. Einige Forscher, wie Teutschländer (über Technik und Ergebnisse der experimentellen Krebserzeugung. Strahlentherapie Bd. 15, S. 812), Bierich (Dr. R. Bierich, Experimenteller Teerkrebs, Klinische Wochenschrift 1922 Nr. 46, S. 2272) u. a., vertreten die Meinung, daß der primäre Angriffspunkt der Teerwirkung zuerst die Epithelzellen, besonders die Zellen der Basalzellschicht treffe und daß die Krebsgenese auf einem intrazellularen Prozeß beruhe. Anders erklärte aber Erwin Bauer (Erwin Bauer, Theoretische und experimentelle Untersuchung über die Entstehung des Carcinoms, Ztschr. f. Krebsf. Bd. 20, S. 255—374). Er

nahm an, daß die Teerwirkung nicht, wie die Meinung von Teutschländer und Bierich ist, direkt auf die Epithelzellen, sondern erst die die Zellen umgebende Flüssigkeit angreife und ihre Oberflächenspannung herabsetze. Das Wesen der Krebsgenese beruht nach Erwin Bauer auf der letzteren Ursache.

Meiner Ansicht nach handelt es sich mehr um einen intrazellularen Prozeß, als um eine Herabsetzung der Oberflächenspannung der Gewebsflüssigkeit bei der Ursache der Krebsgenese. Es ist allerdings nicht absolut unmöglich, daß die durch die Teerwirkung herabgesetzte Oberflächenspannung der Gewebsflüssigkeit jene gelegentlich eine Ursache der Krebsgenese sein kann. Bauer kann auch vollkommen Recht damit haben, daß bei den Krebserkrankten die Oberflächenspannung der Gewebsflüssigkeit tiefer steht, als bei normalen nicht an Krebs Erkrankten (wie neulich Salowiew bei Krebskranken sie auch am Serum als eine Tatsache experimentell festgestellt hat). Aber nur durch sie allein, ohne eine vorher bestehende Veränderung der Epithelzellen selbst, ist meiner Ansicht nach ein Entstehen des Carcinoms unmöglich. Die herabgesetzte Oberflächenspannung der Gewebsflüssigkeit kann höchstens das Wachstum des Carcinoms begünstigen, aber niemals eine primäre Ursache der Krebsgenese sein.

II. Experimentelle Untersuchung über die sog. Reizwirkung der Röntgenstrahlen auf das Wachstum des Teercarcinoms der Mäuse.

Die von Röntgen im Jahre 1895 entdeckten Strahlen finden heutzutage in der medizinischen Wissenschaft wegen ihrer Fähigkeit des Eindringens in die organischen Gewebe vielfache Anwendung. Abgesehen von ihrer diagnostischen Verwendung und ihrer zerstörenden Wirkung beim Durchdringen ins tierische Gewebe zum Abtöten von Geschwulstzellen, schreibt man in neuerer Zeit, dem biologischen Gesetz von A. Schulz gehorchend, auch den Röntgenstrahlen bei geringerer Dosis eine Art stimulierender Reizwirkung zu.

Als „Reiz“ wird bekanntlich in der Biologie jede Einwirkung bezeichnet, welche die Lebensbedingungen der Zelle oder des Organismus ändert (Verworn). Das Wort hat also ganz allgemeine Bedeutung. Bei der Röntgenbestrahlung, die man als Reizbe-

strahlung bezeichnet (M. Fränkel), beabsichtigt man eine ganz bestimmte Art der Veränderung in der Zelle: man versucht die Tätigkeit im Sinne einer physiologischen Vermehrung der normalen Tätigkeit, also in eine Leistungssteigerung (A. Bier) oder Protoplasmaaktivierung (Weichart) zu ändern. Stephan spricht direkt auch von einer zellfunktionssteigernden Wirkung dieser Art von Bestrahlung.

Wenn man aber die Sache ernsthaft nimmt und fragt: Gibt es überhaupt eine Reizwirkung der Röntgenstrahlen? Ist es möglich, mit kleinen Röntgenstrahlenmengen irgend welche Zellfunktionen zu steigern, also erregend auf das Wachstum oder auf die Funktion der Zelle zu wirken, ohne daß es dabei zu Störungen im Bau oder im Mechanismus der Zelle durch die absorbierten Röntgenstrahlen kommt, so antworten die Forscher nicht einheitlich. Die zahlreichen Versuche, die von Rost und Krüger an keimenden Pflanzen (siehe die Arbeit von Perthes, Str. Therapie Bd. 14, S. 751), von Lazarus Barlow an den Eiern vom Pferdespulwurm und Viktor Hoffmann an jungen Kaulquappen durch Bestrahlung mit 20—40% H. E. D. gemacht worden sind (Viktor Hoffmann, Str. Therapie Bd. 13, S. 285—298), lassen kaum eine andere Deutung zu als die, daß die Einwirkung kleiner Röntgenstrahlenmengen die Funktion der Zellen anregt und das Wachstum fördert. Auch das rasche Granulieren von röntgenbestrahlten Wunden, die beschleunigte Heilung von Knochenbrüchen und dergleichen mehr, sprechen in demselben Sinne. Gauß hat im Jahre 1913 beobachtet, daß als Reizdosis wirkende kleine Röntgenstrahlenmengen den Tumor nicht zum Schrumpfen brachten, sondern das Wachstum direkt zu beschleunigen schienen. Auch Sachs (1914) hat über drei Fälle mit kleiner Röntgendosis zum rapiden Wachstum gebracht. (Siehe Arbeit von Perthes, Str. Therapie Bd. 14, S. 753).

Allen diesen Berichten nach machte es mir den Eindruck, daß die Röntgenstrahlen geringerer Intensität tatsächlich eine Reizwirkung im Sinne einer Erregung der Zelltätigkeit haben. Aber die anderen Autoren dagegen bringen uns hierüber ganz die entgegengesetzten Berichte. Caspari beobachtete bei der Reizbestrahlung des Blutes, daß namentlich Lymphocyten zerfallen, und damit Nekrohormone frei werden, die wieder eine Einwirkung auf bestimmte Zellen im Sinne einer Protoplasmaaktivierung ausüben. Die protoplasmaaktivierende Wirkung beruht hier nicht direkt auf der Reizwirkung der Röntgenstrahlen, sondern auf denen der Nekrohormone. Holzknecht und seine Schule stellt überhaupt jegliche anregende Wirkung der Röntgenstrahlen in Abrede und läßt

nur eine schädigende und tötende Wirkung gelten. (A. Holzknecht, Worauf beruht die Heilwirkung der Röntgenstrahlen, Str. Ther. Bd. 14, S. 69 und M. m. W. 1923 Nr. 24). Er sagte weiterhin, daß die fördernde Wirkung der Röntgenstrahlen, die von den verschiedenen Forschern beobachtet worden ist, bloße Eindrücke und Einbildung sind. Martius berichtete, daß bei keiner Anwendung der sogenannten Reizbestrahlung eine direkt erregende Wirkung der Röntgenstrahlen zu beweisen ist. (H. Martius. Str. Ther. Bd. 21, S. 242—259). Flatau und Thaler bestrahlten bei Menstruationsanomalien, bei denen man eine Unterfunktion der Ovarien annahm, die letzteren mit einer einmaligen Strahlenmenge von ungefähr $^1/_3$ der Ovarialdosis (35 % H. E. D.), welche also etwa 10—13 % H.E. D. entspricht, mit der Absicht, die Funktion der Ovarien zu steigern. Von 38 Fällen gelang es Flatau 26 Fälle und von 70 Fällen gelang es Thaler, 40 Fälle in Heilung zu bringen. Aber die Annahme eines einfachen direkten Funktionsreizes auf die Ovarien lehnte Thaler ab, während Flatau daran noch festhielt. Thaler nahm an, daß es sich um weit kompliziertere Fälle handeln könne, in denen die Einwirkung auf das corpus luteum eine Rolle spielt. Man kann sich z. B. bei der durch die corpus luteum-persistenz hervorgerufenen Amenorrhoe vorstellen, daß die Heilung dadurch zustande kommt, daß der gelbe Körper durch die Bestrahlung zerstört wird. Nach Thaler beruht die heilende Wirkung der Schwachbestrahlung bei Menstruationsanomalien nicht auf einem direkten Funktionsreiz auf die Ovarien, sondern eben auf der Zerstörung des corpus luteum. Also die Annahme von einer direkten Reizwirkung der Strahlung auf Ovarien ist hier nach Flatau nicht haltbar.

Über die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Wachstum des Carcinoms haben verschiedene Autoren wie E. Opitz, Kok, Vorländer u. a. eifrig Untersuchungen angestellt. Kok und Vorländer machten ihr Experiment mit Röntgenbestrahlung verschiedener Strahlenmengen an Impftumoren bei Mäusen und fanden stets einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum der Impftumoren. (Kok und Vorländer, Biologische Versuche über die Wirkung der Röntgenbestrahlung auf das Carcinom, Str. Ther. Bd. 14, S. 497. 2922; Bd. 15, S. 561—604. Bd. 17, S. 327. Bd. 18, S. 90).

Die Anregung von diesen beiden Autoren weckte in mir den Gedanken, die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen bei der Schwachbestrahlung auf das Wachstum des Teercarcinoms bei meinen Mäusen experimentell zu prüfen. Zu diesem Zweck habe ich im ganzen 70 kräftige Mäuse von derselben Abstammung wie die Mäuse der Kontrolltiere gebraucht und in vier Gruppen ein-

geteilt. Sie wurden alle unter gleichen Lebensbedingungen wie die Kontrolltiere der Gruppe 2 mit dem Karlshafener Teer behandelt. Ich habe zu diesem Versuch nur den Karlshafener Teer gebraucht deswegen, weil er geringere entzündungserregende und stärkere cancerogene Wirkung hat. Die Bestrahlung wurde bei diesen Mäusen teils lokal, d. h. nur einem mehr oder weniger kleinen Teil des Tierkörpers, teils allgemein, d. h. dem ganzen Versuchstier, teils vor und teils nach dem Beginn der Teerapplikation mit verschiedenen Strahlendosen verabfolgt.

Ich brauchte zur lokalen Bestrahlung etwa eine Strahlenmenge von 40 % H. E. D., welche als Reizdosis für das Mäusecarcinom gelten soll. (Symmetrie-Apparatur, Coolidge Röhre, 47 cm Funkenstrecke, 0,5 Zn + 3 Alfilter, 1 qcm Durchmesser der Feldgröße, 27 mm Focushautabstand und 9 Minuten Dauer der Bestrahlung). Zur allgemeinen Bestrahlung haben wir eine Strahlenmenge von 15 % H. E. D. gebraucht.

Die Kombination von Teerung und Bestrahlung wurde bei unseren Mäusen nach bestimmter Anordnung ausgeführt. Es sollte beobachtet werden, ob das Wachstum des Teercarcinoms dadurch beschleunigt, verzögert oder gehemmt wird. Die Untersuchungsergebnisse hierüber werden unten gesondert bekannt gegeben.

A. Gruppe I (Maus 1 bis 20).

Zu dieser Gruppe gehören im ganzen 20 Mäuse, von denen 10 vom 15. März 1925 ab mit Karlshafener Teer gepinselt und erst zwei Monate später am 24. Mai 1925 mit 15 % HED allgemein bestrahlt wurden. Die übrigen 10 Mäuse wurden vom 15. 8. 25 ab mit dem Karlshafener Teer gepinselt und nach zwei Monaten am 15. 10. 25 mit 15 % HED allgemein bestrahlt. Die unter diesen Bedingungen bestrahlten Tiere bekamen im Laufe der mehrmonatlichen Teerbehandlung zunächst kurz nach dem Beginn der Teerung entzündliche Veränderungen und Warzenbildung auf der Teerstelle wie die Kontrolltiere. Carcinombildung war nicht zu beobachten. Die Entzündung heilte aber bei diesen Tieren bald wieder ab, sodaß sie darunter nicht viel zu leiden hatten. Sie blieben am Leben durchschnittlich noch bis zum achten Versuchsmonate. Die Warzenbildung tritt bei diesen bestrahlten Mäusen, wie die Tabelle II uns zeigt, durchschnittlich erst im vierten und fünften Versuchsmonate, dagegen bei den Mäusen der Kontrollgruppen schon im dritten Versuchsmonate auf (Tabelle I). Das deutet ohne weiteres auf eine Verspätung der Warzenbildung hin. Und diese Verspätung der Warzenbildung ist sicherlich auf den

Tabelle II.

Gruppe I.

No. der Mäuse	Beginn der Teerung	Teer	Bestrahlt: allgemein	Auftreten v. Warzen- und Ulcusbildung Zeit	Dauer	Carcinom	Tod der Mäuse
1	15. 3. 25	Karls-hafen	24. 5. 25 15% HED	1. 8. 25 W.	138 Tage	—	9. 12. 25
2	„	„	„	—	—	—	11. 5. 25
3	„	„	„	—	—	—	11. 4. 25
4	„	„	„	W. + U. 6. 8. 25	143 Tage	—	27. 11. 25
5	„	„	„	Warzen 20. 7. 25	126 Tage	—	3. 0. 25
6	„	„	„	Warzen 8. 7. 25	114 Tage	—	9. 11. 25
7	„	„	„	—	—	—	13. 6. 25
8	„	„	„	27. 8. 25 Ulcus	157 Tage	—	17. 10. 25
9	„	„	„	Warzen 6. 8. 25	143 Tage	—	19. 11. 25
10	„	„	„	—	—	—	24. 10. 25
11	15. 8. 25	„	15. 10. 25 15% HED	—	—	—	4. 4. 26
12	„	„	„	Warzen 7. 12. 26	113 Tage	—	9. 5. 26
13	„	„	„	Warzen 12. 12. 25	118 Tage	Carcinoid	23. 3. 26 getötet
14	„	„	„	Ulcus 8. 2. 26	161 Tage	—	9. 11. 25
15	„	„	„	—	—	—	14. 2. 26
16	„	„	„	Warzen 5. 1. 26	128 Tage	—	11. 12. 25
17	„	„	„	—	—	—	15. 12. 25
18	„	„	„	Ulcus 21. 1. 26	144 Tage	—	18. 4. 26
19	„	„	„	19. 1. 26 Warzen	142 Tage	—	10. 4. 26
20	„	„	„	11. 12. 25 Warzen	117 Tage	—	28. 3. 26

Einfluß der Strahlenwirkung zurückzuführen. Man kann wohl aus diesen Versuchsergebnissen den Schluß ziehen, daß die allgemeine Bestrahlung mit der Strahlenmenge von 15% HED auf die Warzenbildung eine verzögernde Wirkung hat. (Tabelle II).

Tabelle III.

Gruppe II.

No. der Mäuse	Beginn der Teerung	Teer	Bestrahlt: allgemein	Auftreten v. Warzen- und Ulcusbildung Zeit	Dauer	Carcinom	Tod der Mäuse
1	25. 5. 25	Karls-hafen	25. 5. 25	—	—	—	13. 8. 25
2	„	„	„	—	—	—	21. 10. 25
3	„	„	„	—	—	—	1. 2. 26
4	„	„	„	—	—	—	5. 2. 26
5	„	„	„	—	—	—	11. 2. 16
6	„	„	„	—	—	—	8. 9. 25
7	„	„	„	5. 12. 25 Warzen	194 Tage	—	22. 12. 25
8	„	„	„	—	—	—	11. 2. 26
9	„	„	„	—	—	—	13. 8. 25
10	„	„	„	—	—	—	25. 9. 25
11	„	„	„	13. 10. 25 Warzen	135 Tage	—	1. 2. 26
12	„	„	„	—	—	—	13. 2. 26
13	„	„	„	—	—	—	7. 3. 26
14	„	„	„	—	—	—	24. 12. 25
15	„	„	„	—	—	—	22. 12. 25
16	„	„	„	—	—	—	7. 9. 25
17	„	„	„	—	—	—	18. 11. 25
18	„	„	„	17. 10. 25 Ulcus	139 Tage	—	16. 1. 26
19	„	„	„	—	—	—	24. 1. 26
20	„	„	„	—	—	—	17. 8. 25

B. Gruppe II (Maus 1 bis 20).

Diese Gruppe bestand ebenfalls aus zwanzig Mäusen von derselben Abstammung wie die Kontrolltiere. Sie wurden alle vom 25. Mai 1925 ab mit Karlshafener Teer bepinselt und an demselben Tag (25. Mai 1925) mit 15% HED allgemein bestrahlt. Trotz der chronischen Teerwirkung und der einmaligen Bestrahlung lebten die Mäuse durchschnittlich noch bis zum achten und neunten Versuchsmonate wie die anderen Mäuse der Kontrollgruppen und der Gruppe I. Der einzige Unterschied zwischen den Mäusen der Gruppe I, II und den Kontrolltieren liegt darin, daß Gruppe II von Warzen- und Carcinombildung trotz achtmonatlicher Teerbehandlung freiblieb. Diese Erscheinung bei den Mäusen der Gruppe II beruht ebenfalls

auf der Strahlenwirkung. Die Schlußfolgerung aus diesen Versuchsergebnissen ist: Die einmalige allgemeine Bestrahlung mit 15 % HED, welche an demselben Tag, an dem die Teerung beginnt, verabfolgt wird, hat auf die Warzen- und Carcinombildung eine hemmende Wirkung (siehe Tabelle III).

C. Gruppe III (Maus 1 bis 16).

Diese Gruppe bestand aus 16 Mäusen und wurde in 2 Untergruppen, welche mit verschieden großer Strahlendosis lokal bestrahlt worden sind, eingeteilt. Die Mäuse der ersten Untergruppe (Maus 1 -8) wurden auf der enthaarten Rückenhaut zweimal lokal bestrahlt, und zwar einmal am 15. März 1925, einen Tag kurz vor dem Beginn der Teerung mit 40 % HED und einmal am 11. 12. 25 mit derselben Dosis. Die Mäuse der anderen Unter-

Tabelle IV.

Gruppe III.

No. der Mäuse	Beginn der Teerung	Teer	Bestrahlt: lokal		Auftreten v. Warzen und Ulcus		Carcinom	Tod der Mäuse
			40 % HED	3 HED	Zeit	Dauer		
1	16. 3. 25	Karlshafen	15. 3. 25 11. 12. 25		—	—	—	18. 5. 75
2	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		—	—	—	7. 6. 25
3	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		8. 10. 25 Warzen	207 Tage	—	3. 11. 25
4	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		—	—	—	21. 5. 25
5	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		27. 9. 25	196 Tage	—	5. 11. 25
6	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		17. 10. 25	216 Tage	—	9. 12. 25
7	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		—	—	—	21. 5. 25
8	„	„	15. 3. 25 11. 12. 25		23. 8. 25	160 Tage	—	9. 10. 25
9	16. 10. 25	„		15. 10. 25	21. 2. 26	130 Tage	—	3. 7. 26
10	„	„		15. 10. 25	—	—	—	—
11	„	„		15. 10. 25	7. 3. 26	144 Tage	—	26. 5. 26
12	„	„		15. 10. 25	17. 3. 26	154 Tage	—	3. 8. 26
13	„	„		15. 10. 25	27. 1. 26	105 Tage	—	26. 5. 26
14	„	„		15. 10. 25	11. 2. 26	120 Tage	—	—
15	„	„		15. 10. 25	—	—	—	—
16	„	„		15. 10. 25	21. 2. 26	130 Tage	—	11. 6. 26

gruppe (Maus 9 bis 16) wurden alle am 15. Oktober 1925 einen Tag kurz vor dem Beginn der Teerung (16. 10. 1925) mit einer größeren Dosis von 3 HED bestrahlt. Die Versuchsergebnisse von den Mäusen dieser beiden Untergruppen zeigen uns große Wirkungsverschiedenheiten. Trotzdem die Mäuse der beiden Untergruppen alle unter den gleichen Bedingungen gelebt haben und geteert sind, trat doch die Warzenbildung bei ihnen nicht gleich schnell auf. Die Mäuse der zweiten Untergruppe, welche auf der enthaarten Rückenhaut an der Teerstelle einmal mit 3 HED bestrahlt

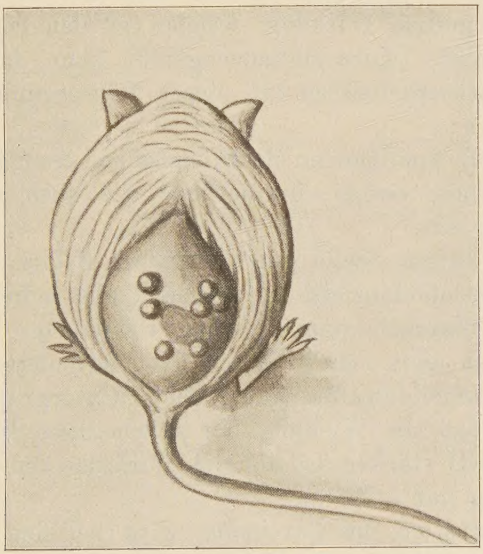

Abbildung 16.
Warzenbildung außerhalb des bestrahlten Feldes. Das bestrahlte Feld ist stets warzenfrei.

und durchschnittlich 8 Monate lang geteert worden sind, bekamen ihre Warzen durchschnittlich im vierten und fünften Monat. Dagegen die Mäuse der ersten Untergrupe, welche zweimal auf der enthaarten Rückenhaut mit 40 % HED bestrahlt worden sind, bekamen ihre Warzen erst im siebenten Versuchsmonat. Außerdem ist es sehr interessant hier zu erwähnen, daß die Warzenbildung auf dem Teerfeld durchaus nicht an irgendeiner Stelle zu beobachten ist. An der Stelle, wo die Bestrahlung verabfolgt war, habe ich bei den Mäusen beider Untergruppen keinen einzigen Fall von Warzenbildung auftreten sehen, dagegen bei den meisten Mäusen beider Gruppen immer Warzen, welche entweder dicht am Rande des bestrahlten Feldes oder an den von ihm weit entfernten

Stellen des Teerfeldes liegen. Sie sind entweder vereinzelt oder multipel (Abbildung 16).

Die Ursache aller dieser merkwürdigen Erscheinungen an den Mäusen beider Untergruppen ist wohl auf die Strahlenwirkung zurückzuführen.

Die lokale Bestrahlung mit 40 % HED und 3 HED üben sowohl eine lokale, wie auch eine allgemeine Wirkung aus. Das Freibleiben der Warzenbildung auf dem bestrahlten Felde spricht für eine direkt hemmende Wirkung der Röntgenstrahlen und die Verspätung der Warzenbildung außerhalb des bestrahlten Feldes für eine verzögernde Wirkung, welche von den lokal applizierten Strahlen ausgeht. Kurz zusammengefaßt kann ich aus den bisherigen Versuchsergebnissen bei dieser Mäusegruppe III folgende Schlüsse ziehen:

1. Die lokal applizierten Strahlenmengen von 40 % HED und 3 HED üben sowohl eine örtliche wie auch eine allgemeine Wirkung aus.
2. Örtlich, an der Stelle des bestrahlten Feldes, wirken sie auf die Warzenbildung direkt hemmend und indirekt verzögernd auf die Warzenbildung in seiner Umgebung.
3. Außerdem kann man auch aus dem Zeitpunkt des Auftretens der Warzenbildung der Mäuse beider Untergruppen den Schluß ziehen, daß die Wirkung der zweimaligen Bestrahlung mit 40 % HED stärker ist als die Wirkung der einmaligen Bestrahlung mit 3 HED.
4. Das Wachstum des Carcinoms wird bei den Mäusen beider Untergruppen gehemmt.

D. Gruppe IV (Maus 1 bis 14).

Zum Schluß unserer experimentellen Untersuchung habe ich für die Gruppe IV 14 Mäuse ausgesucht und in zwei Untergruppen eingeteilt. Bei der ersten Untergruppe wurden die Mäuse 1 bis 6 vom 3. 8. 25 mit dem Karlshafener Teer gepinselt und zweimal lokal mit 40 % HED bestrahlt und zwar einmal nach 10 Wochen am 15. Oktober 1925 und einmal am 4. Nov. 25. Bei der zweiten Untergruppe wurden die Mäuse 7 bis 14 vom 30. 9. 25 ab mit Karlshafener Teer gepinselt und dann nach zwei Wochen einmal am 15. 10. 25 und einmal am 4. 11. 1925 lokal bestrahlt ebenfalls mit 40 % HED. Die Mäuse der ersten Untergruppe, bei denen die Bestrahlung 10 Wochen später als die erste Teerung verabfolgt wurde, bekamen die Warzen durchschnittlich im vierten Monat, dagegen bei den Mäusen der zweiten Untergruppe, bei denen die

Bestrahlung zwei Wochen später als die Teerung verabfolgt wurde, kamen sie erst im Laufe des fünften Versuchsmonats. Alle diese Verspätungen der Warzenbildung beider Untergruppen sprechen deutlich für eine verzögernde Wirkung der lokalen Bestrahlung mit 40 % HED.

Tabelle V.

Gruppe IV.

No. der Mäuse	Beginn der Teerung	Teerung	Bestrahlt: lokal mit 40 % HED	Auftreten v. Warzen- und Ulcusbildung		Auftreten v. Carcinom	Tod der Mäuse
				Zeit	Dauer		
1	3. 8. 28	Karlshafen	15. 10. 25 4. 11. 25	—	—	—	7. 11. 25
2	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	—	—	—	—
3	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	5. 12. 25 Ulcus	124 Tage	—	3. 5. 26
4	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	17. 12. 25 Warzen	136 Tage	—	25. 4. 26
5	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	9. 12. 25 Warzen	128 Tage	—	17. 5. 26
6	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	15. 1. 26 Warzen	165 Tage	—	8. 5. 26
7	30. 9. 25	„	15. 10. 25 4. 11. 25	2. 3. 26 Warzen	153 Tage	—	—
8	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	—	—	—	—
9	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	17. 1. 26 Warzen	110 Tage	—	11. 7. 26
10	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	24. 3. 26 Warzen	175 Tage	—	15. 6. 26
11	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	—	—	—	—
12	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	—	—	—	3. 1. 26
13	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	7. 3. 26	158 Tage	—	—
14	„	„	15. 10. 25 4. 11. 25	11. 3. 26 Warzen	162 Tage	—	—

Alle diese experimentellen Untersuchungen erlauben mir den Schluß, daß die bei der Summation mit Teerbepinseln bisher angewandten Strahlenmengen, die teils lokal, teils allgemein, teils vor und teils nach dem Beginn der Teerung verabfolgt wurden, auf das Wachstum des Teercarcinoms stets eine wachstum- und funktionsbeeinträchtigende Wirkung haben, und zwar je nach der Intensität

der angewandten Strahlen und dem Zeitpunkt der Applikation eine mehr verzögernde oder hemmende (im Gegensatz zu der von Gauß und Sachs festgestellten direkten wachstums- und funktionsfordernden Wirkung).

Meinem hochverehrten, leider verstorbenen Lehrer Herrn Prof. Dr. K. Reifferscheid danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. H. Martius danke ich für seine Übernahme und das Interesse an meiner Arbeit. Herrn Oberarzt Dr. P. Schugt bin ich für die freundliche Hilfe bei der technischen Durchführung der Versuche zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, Fu-Ching Li, bin geboren am 13. September 1900 zu Putschen, Provinz Shensi, China, als ältester Sohn des Gymnasialdirektors Y. D. Li und als Enkel des Hanlin-Akademikers T. H. Li. Ich wurde erzogen von meinem Onkel, dem Dozenten an der Hohai Ingineering College zu Nanking, diplom. Ing. Toran H. Li, der mir finanziell zum Studium in China und in Deutschland verhalf. Meinen Elementarunterricht erhielt ich zu Sian, besuchte dann vom Wintersemester 1915 bis Wintersemester 1919 die Sprachschule der ehemaligen deutschen Medizin- und Ingenieurschule in Shanghai, wo ich die deutsche Sprache erlernte und mit dem Zeugnis der Reife entlassen wurde. Ich besuchte dann die Universität zu Göttingen, widmete mich dem Studium der Medizin und bestand im Jahre 1923 die ärztliche Vorprüfung und im Jahre 1927 das medizinische Staatsexamen. Danach arbeitete ich als Medizinalpraktikant seit Juni 1927 in dem hygienischen Institut und in der medizinischen Klinik zu Göttingen. Nebenbei beschäftigte ich mich mit Malerei und Kunstgeschichte.